

**Novel anti-cholinergic agents contg. quat. ammonium gps. - used to limit side effects of administration of opiate(s) and opioid(s)**

**Patent number:** DE4041559  
**Publication date:** 1992-06-25  
**Inventor:** HERSCHEL MICHAEL DR [DE]  
**Applicant:** BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE]  
**Classification:**  
- international: A61K31/46  
- european: A61K31/485  
**Application number:** DE19904041559 19901222  
**Priority number(s):** DE19904041559 19901222

**Abstract of DE4041559**

Anticholinergic agents contg. quaternary ammonium gps. are used for prodn. of medicament prepsns. for limitation of side effects of opiates/opioids. Analgesic compsns. contg. the anticholinergic agents and an opiate/opiod are also new. The anticholinergic agent is esp. butyl(nor)scopolaminium bromide, N-methyl-scopolaminium bromide, trospium chloride or cimetropium, chloride opiate/opiod is morphine, biprenorphine, hydrocodone or heroin. USE/ADVANTAGE - The anticholinergic agents are used to prevent side effects on the peripheal and central nervous systems and in the gastrointestinal tract leading to colics. Dosage is esp. 15-25 (esp. 20) mg., i.m. or i.v.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Aus: DE



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 40 41 559 A 1**

⑤ Int. Cl. 5:  
**A 61 K 31/46**

⑳ Aktenzeichen: P 40 41 559.7  
㉑ Anmeldetag: 22. 12. 90  
㉒ Offenlegungstag: 25. 6. 92

DE 40 41 559 A 1

㉑ Anmelder:  
Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim, DE

㉒ Erfinder:  
Herschel, Michael, Dr., 6500 Mainz, DE

㉓ Neue Wirkstoffkombinationen

㉔ Zur Verminderung der Nebenwirkungen von Opiaten/  
Opioiden werden diese in Verbindung mit Anticholinergika  
angewendet, die eine quartäre Ammoniumgruppe enthalten.

DE 40 41 559 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft die gemeinsame Anwendung von Opiaten/Opioiden und bestimmter Anticholinergika.

Morphin und die mit Morphin verwandten Substanzen (Opiate/Opioide) haben neben ihrer analgetischen Wirkung vielfältige Wirkungen auf das periphere (und zentrale) Nervensystem.

Bei den peripheren Nebenwirkungen sind solche an der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltraktes nicht selten und können sich gegebenenfalls sogar als Koliken manifestieren.

Daher wird seit langer Zeit bei verschiedenen Opiaten gleichzeitig ein Anticholinergikum gegeben, um die unerwünschten Nebenwirkungen dieser Art auszuschalten.

Traditionsgemäß ist dieses Anticholinergikum Atropin. Bekannt ist beispielsweise seit 1954 die gemeinsame Anwendung von Dilauid und Atropin. Atropin aber hat für sich genommen starke zentralnervöse Nebenwirkungen, die entsprechend der Dosis zu schweren Zwischenfällen führen können.

Es wurde nun gefunden, daß überraschenderweise Anticholinergika, die eine quartäre Ammoniumgruppe enthalten, für die gemeinsame Anwendung mit Opiaten/Opioiden besonders gut geeignet sind.

Wie sich gezeigt hat, können solche Anticholinergika nicht nur separat gleichzeitig (bzw. in engem zeitlichem Zusammenhang) mit Opiaten/Opioiden angewendet werden, sondern auch in fixen Kombinationen.

Als Opiate/Opioide können im Sinne der Erfindung z. B. verwendet werden:

Morphin  
Buprenorphin  
Hydromorphon  
Hydrocodon  
Heroin.

Geeignete Anticholinergika sind beispielsweise:

N-Butylscopolaminiumbromid  
N-Methylscopolaminiumbromid  
Tropiumchlorid  
Cimetropiumchlorid.

Die Opiate/Opioide wie auch die Anticholinergika werden in der üblichen Dosierung angewendet. Abweichungen nach oben und unten sind jedoch möglich. Insbesondere N-Butylscopolaminiumbromid (Handelsname BUSCOPAN®) kann in Mengen verabreicht werden, die deutlich oberhalb der therapeutischen Dosen liegen. Im allgemeinen beträgt die erfindungsgemäße Einzeldosis dieser Verbindung bei parenteraler Anwendung 15–25, vorzugsweise 20 mg i.m. oder i.v.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Anticholinergika wie auch die erfindungsgemäßen Kombinationen werden mit gebräuchlichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu üblichen Zubereitungen verarbeitet.

## Beispiele:

## 1. Injektionslösung

Eine isotonische Kochsalzlösung mit einem Gehalt von 2 mg Hydromorphon und 10 mg Butylscopolaminiumbromid pro ml wird nach Zusatz von 0,2 mg pro ml

p-Hydroxybenzoesäuremethylester filtriert und zu je 2 ml unter aseptischen Bedingungen in Ampullen gefüllt. Die Ampullen werden sterilisiert und verschlossen.

## 2. Injektionslösung

0,5 Gew.-Teile Morphin  
20,0 Gew.-Teile Butylscopolaminiumbromid  
1,0 Gew.-Teile Dinatriumsalz der Ethylendiamintetraessigsäure  
8,5 Gew.-Teile Natriumchlorid  
doppelt destilliertes Wasser ad 1000 Gew.-Teile.

Die aus den Bestandteilen in üblicher Weise hergestellte Lösung wird in Mengen von 1 ml entsprechend dem vorstehenden Beispiel in Ampullen verpackt.

## 3. Tabletten

1,0 Gew.-Teile Buprenorphin  
20,0 Gew.-Teile Butylscopolaminiumbromid  
30,0 Gew.-Teile Milchsücker  
43,0 Gew.-Teile Maisstärke  
5,0 Gew.-Teile lösliche Stärke  
1,0 Gew.-Teile Magnesiumstearat

Wirkstoffe und Magnesiumstearat werden mit einer wäßrigen Lösung der löslichen Stärke granuliert, das Granulat wird getrocknet und gründlich mit dem Milchsücker und der Maisstärke vermischt.

Das Gemisch wird dann zu Tabletten von 100 mg Gewicht verpreßt, so daß jede Tablette 1 mg Buprenorphin und 20 mg Butylscopolaminiumbromid enthält.

## Patentsprüche

1. Verwendung von Anticholinergika, die eine quartäre Ammoniumgruppe enthalten, bei der Herstellung von Arzneimitteln Zubereitungen zur Verminde- rung der Nebenwirkung von Opiaten/Opioiden.
2. Verwendung von Wirkstoffkombinationen aus Opiaten/Opioiden und Anticholinergika mit einer quartären Ammoniumgruppe bei der Herstellung von Arzneimitteln Zubereitungen mit analgetischer Wirkung und verminderten Nebenwirkungen auf das periphere und zentrale Nervensystem.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Anticholinergikum Butyl- norscopolaminiumbromid ist.
4. Analgetische Mittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Opiat/Opioid und einem Anticho- linergikum, das eine quartäre Ammoniumgruppe enthält.
5. Mittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Anticholinergikum Butylscopolaminium- bromid, N-Methylscopolaminiumbromid, Trospi- umchlorid oder Cimetropiumchlorid ist.
6. Mittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Opiate/Opioide Morphin, Buprenorphin, Hydrocodon oder Heroin sind.